Mon Réseau Cancer du Poumon
Association Patients en réseau
15 rue Gît le Cœur
75006 Paris
contact@patientsenreseau.fr

Monsieur le Ministre François Braun
Ministre de la Santé et de la Prévention
14 avenue Duquesne
75350 Paris 07 SP

Paris, le 3 octobre 2022

Objet : Accès aux thérapies ciblées en France pour les patients touchés par un Cancer Bronchique

Dans le cadre de notre **association de patients** « Patients en réseau » et notre communauté « **Mon Réseau Cancer du Poumon** », nous sommes très concernés par les innovations thérapeutiques qui peuvent améliorer la vie des patients touchés par **les cancers bronchiques.** Les patients atteints par ce type de cancers n'ont bénéficié d'aucune avancée thérapeutique majeure pendant de très nombreuses années, aussi **l'espoir récent** apporté par les **thérapies ciblées** est très important. Ces thérapeutiques confirment leurs intérêts cliniques de jour en jour et c'est pourquoi donner un **accès équitable** à ces molécules innovantes nous paraît essentiel.

Depuis juillet 2021 et la **refonte du dispositif d'autorisation d'accès précoce (AAP)** par la HAS et l'ANSM, nous pouvions espérer un élan d'autorisations administratives ayant pour but **d'améliorer et d'accélérer l'accès des patients français aux innovations thérapeutiques**. A notre niveau, nous avons intensifié notre participation en remettant **plusieurs contributions à la HAS** (Retsevmo- selpercatinib septembre 2022, Tecentriq - atezolizumab août 2022, Tabrecta/capmatinib mai 2022, Mekinist/Tafinlar – trametinib/dafrafenib (BRAF V600E) mai 2022, Lumykras – sotorasib (KRAS G12 C) avril 2022, Rybrevant – amivantamab (EGFR exon 20) avril 2022 et février 2022, Gavreto – praseltinib (RET) février 2022 et janvier 2022, Alunbrig – brigatinib (Alk) juin 2020, Lorviqua – lorlatinib (Alk) septembre 2020) ainsi que des **courriers aux autorités de santé françaises** (*Accès aux thérapies ciblées pour les patients touchés par un Cancer Bronchique*, juin 2022, *Accès à l'immunothérapie pour les patients touchés par un Cancer Bronchique à Petites Cellules avancé,* juin 2021,).

En cette période de rentrée et suite au récent congrès européen (ESMO) qui s'est tenu à Paris, nous nous permettons de revenir vers vous pour faire le point sur l'accès aux innovations en France dans le domaine de l'oncologie thoracique depuis la mise en place de ce nouveau dispositif.

C'est aussi en mémoire des personnes de l'association concernées par ces mutations et qui nous ont malheureusement quittées depuis juillet 2021 : Carole, Christelle, Nicole et tous les autres que nous nous devons de vous alerter sur ces situations préoccupantes pour les patients français.

Nous remercions les autorités pour avoir octroyé :

- Une **autorisation d'accès précoce à Lumykras – sotorasib en** avril 2022 et un **avis favorable au remboursement** en juin 2022 **pour les patients avec une mutation KRAS** (2ème ligne).
- Une **autorisation d'accès précoce à Rybrevant – amivantanab pour les patients avec une mutation EGFR par insertion dans l'exon 20** (2ème ligne) en avril 2022 (cf ci-dessous)
- Un **avis favorable pour le remboursement de Gavreto – praseltinib** en 2ème ligne et plus chez **des patients atteints de la mutation RET** en mars 2022 (cf ci-dessous)

Pourtant il faut se rendre à l'évidence que depuis la mise en place de ce dispositif, des **décisions discordantes** ont été observées et certains patients français se trouvent dorénavant dans **des impasses thérapeutiques alors que des médicaments sont autorisés et commercialisés en Europe dans leur pathologie**. Même si les mutations évoquées ci-dessous sont rares, elles sont observées dans une population touchée par **un des cancers les plus meurtriers.**

Les patients atteints d'une mutation de l'EGFR par insertion dans l'exon 20 dont un traitement est autorisé : Rybrevant – amivantamab

Les tumeurs bronchiques mutées EGFR présentant l'insertion de l'exon 20 sont **résistantes aux thérapies ciblées anti-EGFR** actuellement sur le marché. Lorsque l'exon de la mutation est le 20**, les patients reçoivent une chimiothérapie à base de sel de platine**. Ces chimiothérapies peuvent nécessiter des hospitalisations de jour ou des séjours hospitaliers, des perfusions d'hyperhydratation et entrainent des **effets secondaires très importants** (fatigue, troubles digestifs, troubles rénaux …).

L'amivantamab a bénéficié d'une autorisation accélérée dans le Cancer Bronchique Non à Petites Cellules (CBNPC) aux USA en mai 2021. En France, une **ATU de cohorte** a été en place du 3 septembre 2021 au 13 juin 2022. Une **AMM européenne conditionnelle** a été délivrée le 5 janvier 2022 (2ème ligne).

Une autorisation d'accès précoce a été octroyée à l'amivantamab dans l'indication de CBNPC avancé avec mutations de EGFR par insertion dans l'exon 20 (2ème ligne) en avril 2022.

Malgré ces signaux encourageants, c'est un **avis défavorable au remboursement** qui a été rendu dans l'avis de la HAS du 15 juin 2022 ; pour exactement les mêmes indications que l'accès précoce accordé le 25 avril 2022. Vous comprendrez que ces **décisions peuvent sembler discordantes** pour les patients.

Pendant l'été, il a été officialisé que **le seul concurrent dans cette indication, le mobisertinib, ne sera pas évalué par l'EMA** et ne sera donc jamais autorisé en France. Les patients atteints d'une mutation EGFR exon20 s'inquiètent donc d'un **risque de ne plus accéder à aucune thérapie ciblée** à la fin de l'accès précoce de l'amivantanab.

Les patients atteints d'un saut de l'exon 14 au niveau du gène MET (METex14) dont un traitement est autorisé en Europe : Tabrecta- capmatinib

Cette mutation est associée à un **plus mauvais pronostic du cancer et à une réponse réduite** aux chimiothérapies et/ou immunothérapies et/ou thérapies ciblées actuellement sur le marché. La **population touchée est âgée** avec plus de difficultés à subir la chimiothérapie.

Le capmatinib a obtenu une **AMM européenne** conditionnelle le 20 juin 2022. Une **ATU de cohorte** s'est déroulée en France du 17 juin 2021 au 10 aout 2022. Le 13 juillet 2022, l'**autorisation d'accès précoce a été refusée** à la molécule capmatinib dans l'indication de l'AMM (2ème ligne) «*en monothérapie pour le traitement de patients adultes atteints d'un CBNPC avancé présentant une mutation qui entraine le saut de l'exon 14 au niveau du gène MET (METex14)…*».

Dès la publication de cette décision au Journal Officiel, **plus aucun patient ne pourra démarrer un traitement par cette thérapie ciblée en France ; que ce soit à titre compassionnel ou dans le cadre d'un essai clinique.** L'essai international de phase 3 comparatif, comme demandé par la doctrine actuelle de la HAS a dû être arrêté pour d'importantes difficultés de recrutement ; ce traitement étant à présent **disponible dans la plupart des pays européens**.

L'avis de la HAS estime qu'il existe une seule alternative de traitement au capmatinib : **Xalkori-crizotinib** qui est actuellement sur le marché et remboursé en France pour les mutations ALK toutes

lignes et les fusions ROS1 en deuxième ligne. Pour les patients atteints d'une mutation METex14, le crizotinib est disponible uniquement dans le cadre d'une **Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU),** alors que son **efficacité est plus faible et de plus courte durée** que le capmatinib dans cette indication.

Les patients attendent avec préoccupation la décision de la HAS sur la **demande de remboursement de la seule et unique thérapie ciblant la mutation MET** en France.

Les patients atteints d'une mutation BRAF V600E dont un traitement est autorisé en Europe : l'association Mekinist/Tafinlar – trametinib/dafrafenib

En mars 2017, **l'EMA a octroyé une AMM** à l'association trametinib/dabrafenib dans le CBNPC avancé avec une **mutation BRAF V600 (1ère et 2ème ligne)**. Dans son avis du 7 mars 2018, la HAS a donné un avis défavorable au remboursement dans les conditions de l'AMM européenne.

Le 8 janvier 2020, suite à la demande de réévaluation du SMR, la HAS donne un **avis favorable au remboursement uniquement** dans le traitement des patients adultes porteur d'une mutation **BRAF V600E, en 2ème ligne de traitement et plus après échec de la chimiothérapie et/ou immunothérapie**. Cet avis est **conditionné à la collecte de données observationnelles** dans un délai maximal de 2 ans en vue d'une réévaluation. L'avis reste **défavorable au remboursement dans les autres situations en 1ère ligne** (BRAF V600 dont V600E) **et en 2ème ligne de traitement et plus** (BRAF hors V600E).

Les recommandations nationales et internationales en oncologie thoracique qui préconisent l'utilisation de **l'association Dafrafénib/Tramétinib en 1ère et en 2ème ligne de traitement du CBNPC avancé porteur d'une mutation BRAF V600E (**ESMO, NCCN et le référentiel AURA (Auvergne Rhône-Alpes)).

Notre contribution a été envoyée le 25 mai 2022 en vue de la réévaluation du remboursement et nous attendons l'avis de la HAS.
Nous restons préoccupés car même si le remboursement est accordé, les **négociations de prix peuvent s'éterniser pour les évaluations des médicaments ayant reçu une ASMR à 5**, ce qui est le cas pour l'ensemble des traitements cités dans ce courrier ……et **cette attente se fait toujours au détriment des patients**.
Ces patients atteints d'une mutation BRAFV600E savent donc rapidement qu'ils sont porteurs d'une **mutation contre laquelle des médicaments innovants sont autorisés car efficaces et bien tolérés** mais ils doivent commencer leur vie de patient « à l'ancienne », avec la chimiothérapie dévastatrice et son lot d'effets indésirables.

Les patients atteints d'altérations du géne RET dont des traitements sont autorisés en Europe : Retsevmo et Gavreto
Depuis Juillet 2022, la HAS est **favorable au remboursement du test de détection** « …***d'altérations du gène RET par technique de séquençage nouvelle génération (NGS)*** *dans le cancer bronchique non à petites cellules et le cancer médullaire de la thyroïde,* ***en vue de la prescription de spécialités appartenant à la classe thérapeutique des inhibiteurs de tyrosine kinase ciblant spécifiquement les transcrits issus de réarrangement du gène RET*** *dont le résumé des caractéristiques du produit (RCP) de l'autorisation de mise sur le marché prévoit cette détection et ayant obtenu un avis favorable au remboursement par la Commission de la Transparence* ».

Les patients avec une mutation RET **répondent peu à l'immunothérapie** et modérément aux chimiothérapies dévastatrices. Actuellement, en cas de réarrangement de RET, les recommandations françaises AURA (2022) proposent comme option thérapeutique, l'inclusion dans un essai clinique

puisqu'il n'existe plus d'Autorisation Temporaire d'utilisation (ATU) et aucun accès précoce pour les patients atteints d'une mutation RET. Nous savons que **les essais cliniques ne sont pas accessibles à tous les patients** selon leur état de santé, selon leur centre de soin…

Le 17 mars 2022 , la HAS a **refusé l'accès précoce aux 2 molécules** pouvant traités les patients avec une **mutation RET en 2ème ligne**. L'accès précoce au selpercantinib a été refusé pour les patients après un traitement antérieur par immunothérapie et/ou chimiothérapie à base de platine.et au praseltinib pour les patients non précédemment traités par un inhibiteur de RET. Pourtant **Gavreto** a bénéficié précédemment **d'une ATU nominative et d'une ATU de cohorte en 2ème ligne. Retsevmo** a également fait l'objet d'une **ATU nominative** pour le cancer du poumon et bénéficie d'un accès précoce pour certains cancers de la thyroïde depuis le 19 mai 2022. **Ces décisions suscitent l'incompréhension de la communauté médicale et des patients.**

Le 23 mars 2022, la HAS a **refusé le remboursement du praseltinib chez les patients naïfs de tout traitement systémique** mais a octroyé **le remboursement pour la 2ème ligne et plus.**

MRCP a **déposé une contribution pour le selpercantinib chez les patients naifs** début septembre 2022. Nous sommes dans l'attente de la décision de la HAS avec impatience car à ce jour, c'est la **seule option disponible pour les patients RET en 1ère ligne.**
Ces patients savent donc rapidement qu'ils sont porteurs d'une **mutation contre laquelle des médicaments innovants sont autorisés car efficaces et bien tolérés** mais ils doivent commencer leur vie de patient « à l'ancienne », avec la chimiothérapie dévastatrice et son lot d'effets indésirables.

Nous nous interrogeons sur la **logique liant le remboursement du test pour diagnostiquer la mutation RET et les refus d'accès précoces ou de remboursement pour les traitements ciblant cette anomalie en 1ère ligne.**

Les patients atteint d'une fusion du gène NTRK dont des traitements sont autorisés en Europe : Vitrakvi et Rozlytrek

Vitrakvi - larotrectinib est le premier traitement à avoir obtenu une AMM européenne (en septembre 2019) pour une tumeur « agnostique » (basée sur l'anomalie génétique et non l'organe atteint) chez les enfants et chez les adultes. Il cible une altération génétique appelée NTRK qui a une incidence rare à ultra-rare selon l'organe touché.

Il a bénéficié en France d'une **ATU de cohorte**, dès mars 2019 jusqu'à son AMM européenne. En juillet 2020, un avis favorable à un **remboursement conditionnel a été donné uniquement pour les patients pédiatriques** ayant un fibrosarcome infantile ou un autre sarcome des tissus mous. Pour l'ensemble des autres **indications pédiatriques et adultes, le remboursement a été refusé**, au contraire des autres pays européens.

Actuellement les essais cliniques restent la seule voix d'accès à Vitrakvi pour les patients exclus du remboursement, cependant pour certaines cohortes les inclusions sont terminées (dont celle pour le poumon).

Rozlytrek – entrectinib a également reçu en juillet 2020 une **AMM** européenne pour tumeur agnostique ciblant la même anomalie génétique NTRK chez les enfants et les adultes. L'évaluation par la HAS en juillet 2021, a également abouti à **l'absence de remboursement mais pour l'ensemble de ses indications**.

Les recommandations de l'AURA 2022 en oncologie thoracique préconisent l'utilisation du larotrectinib chez ces patients ou l'inclusion dans un essai clinique. Les recommandations

internationales de NCCN 2022, placent ces 2 molécules en 1ère ligne pour les patients atteints d'un cancer du poumon avec fusion NTRK.
Nous reconnaissons que l'approche des tumeurs agnostiques est innovante et c'est justement pour l'accès à l'innovation que nous attendons le soutien des autorités françaises.

Les patients atteints d'un réarrangement de ROS1 dont des traitements sont autorisés en Europe : Xalkori et Rozlytrek

Cette mutation touche très peu de patients (1% des CBNPC) mais doit être recherchée systématiquement étant donné l'arsenal thérapeutique qui devrait être à la disposition des cliniciens : **Rozytrek - entrectinib est autorisé en 1ère ligne, Xalkori - crizotinib est autorisé pour toutes les lignes.**

Le **Xalkori - crizotinib** a une **AMM européenne** en cas de réarrangement de ROS1 (quelque soit la ligne). Les données françaises de l'étude ACSé confirment son efficacité et les recommandations de l'AURA 2022 sont claires et **préconisent l'utilisation du crizotinib en 1ère ligne**. Pourtant lors de l'avis initial du 5 juillet 2017 puis lors de la réévaluation du 13 mai 2020 à la demande de la commission, la HAS a **refusé le remboursement en 1ère ligne du crizotinib**.

Le **Rozytrek - entrectinib** a été évalué dans 3 études de phases 1-2, avec un taux de réponse objective de 77 % et une durée médiane de réponse de 24,6 mois chez 53 patients naïfs de thérapies ciblées. Il dispose d'une **AMM européenne** en 1ère ligne pour les patients atteints d'une mutation ROS1 mais malheureusement d'un **avis défavorable de la HAS pour son remboursement**.

Ces patients savent donc rapidement qu'ils sont porteurs d'une **mutation contre laquelle des médicaments innovants sont autorisés car efficaces et bien tolérés** mais ils doivent commencer leur vie de patient « à l'ancienne », avec la chimiothérapie dévastatrice et son lot d'effets indésirables ….tout comme les patients atteints d'une mutation BRAFV600E ou RET.

Doctrine et méthodologie d'évaluation
A ce jour, la méthodologie d'évaluation de la HAS nécessitent des données répondant à des critères « durs » avec des essais comprenant de nombreux patients et des données comparatives. Mais les mutations concernent trop peu de patients et même au niveau international les essais comparatifs sont impossibles ou jugés non éthiques par les cliniciens. **Les arguments avancés par la HAS pour refuser le remboursement** en France **de molécules innovantes autorisées en Europe** sont **difficilement compréhensibles pour les patients en attente de ces traitements pour survivre :**

- Il existe des alternatives thérapeutiques **mais ces traitements, parfois anciens, restent très lourds**
    - Les **chimiothérapies** utilisées dans le traitement du cancer du poumon (sels de platine, taxanes, Pemtrexed, gemcitabine)
        - datent de ***plus de 55 ans*** pour les sels de platine et les taxanes
        - ont une ***efficacité limitée*** dans les populations avec ce type de mutation qui sont différentes de la population habituelle des patients réceptifs à la chimiothérapie : patients jeunes, non fumeurs… : < 40% pour la chimiothérapie vs 60-70% pour les thérapies ciblées
        - n'offrent ***pas de survie significative*** à l'échelle temporelle d'un patient : 1-2 ans vs 5-10 ans pour les thérapies ciblées
        - offrent un ***schéma thérapeutique lourd*** : port-à-cath et trajets à l'hôpital toutes les 3 semaines vs prises orales, au domicile
        - ont des ***toxicités bien connues et sévères*** mais pas toujours totalement gérables par les médicaments actuels : nausées, fatigue, perte des cheveux,

troubles cutanées, troubles digestifs… vs des effets indésirables mineurs et peu fréquents
    - représentent une ***perte de chance*** pour le patient puisqu'une ligne en moins veut dire moins de temps pour attendre que les innovations disponibles en Europe le soit aussi en France
    - ont un ***impact très négatif sur la qualité de vie, sur la vie sociale et sur notre vie tout simplement***
  - **L'immunothérapie** est peu efficace chez ces populations avec une mutation

- TOUS **les patients ne peuvent pas avoir accès aux essais cliniques**:
    - les critères d'inclusions sont très précis et restrictifs
    - les centres ne sont que dans les grandes villes ce qui entrainent une iniquité d'accès à ces essais
    - tous les patients n'ont pas connaissances des essais en cours pour leur pathologie

De plus les **médecins participant à des essais comparatifs** sont confrontés à un **problème éthique** : proposer à la moitié des patients un traitement dont ils savent qu'il est moins efficace et plus toxique que la thérapie ciblée.

Si le critère financier avait été cité, nous aurions pu souligner que **l'utilisation des thérapies ciblées** :

- entraine moins d'effets indésirables à soigner ou à prévenir par des traitements eux aussi couteux
- évite la mise en place d'un port-à-cath, les journées d'hôpital de jour, du temps infirmières et diminue l'utilisation de matériel
- réduit considérablement les coûts liés au transport
- ne concerne que 500 à 3500 patients par an et par mutation
- permet la reprise du travail chez de nombreux malades
- se fait en monothérapie et non pas en association comme les chimiothérapies et/ou l'immunothérapie

<u>Nos propositions</u>

En tant qu'association de patients, nous souhaiterions proposer la mise en place plus fréquente de **«remboursement conditionnel** » pour attendre les résultats des études comparatives et ne pas léser les patients français qui ne peuvent pas être inclus dans un essai clinique ou n'ont pas les moyens de financer leur traitement ou de se rendre à l'étranger. Nous soulignons que dans ce cas **l'évaluation du CEEPS** pour la détermination du prix devrait prendre en compte de manière plus positive le caractère « conditionnel » qu'actuellement. Cela aurait également l'avantage de diminuer cette période de négociations de prix qui pâtie à l'économie mais surtout aux patients qui attendent la mise à disposition des traitements. Avec ces décisions nous entendons déjà des laboratoires pharmaceutiques qui ne déposeront plus leur dossier de demande de remboursement en France**. Le risque de perte de chance pour les patients français est réel.**

Nous attendons avec intérêt la **mise à jour de la Doctrine régissant la méthodologie d'évaluation** de la HAS en espérant la prise en compte de nos propositions adressées lors de l'appel à contribution de novembre 2021 (essais monobras, bras comparateur de données synthétiques, faisceau d'indicateurs positifs (taux et temps de réponse, intensité, tolérance, qualité de vie)).
Une autre piste d'amélioration pourrait être un **consentement écrit et éclairé du patient** lui demandant s'il est prêt à recevoir ce traitement innovant dans le cadre d'un accès précoce malgré « *les incertitudes sur la quantification de l'apport de ce nouveau traitement* ».

Au travers de notre association, les patients expriment leurs angoisses face à ce risque de **pertes de chances et d'iniquité d'accès aux traitements innovants** s'ils ne pouvaient bénéficier de ces molécules et au-delà, aux autres qui s'annoncent dans ces indications. La peur ultime est d'avoir sur le territoire français une médecine à 2 vitesses avec les patients qui pourront s'offrir des médicaments coutant plus du salaire mensuel moyen et ceux qui ne le pourront pas.

Dans un pays qui prône la santé par l'accès aux innovations pour tous et dans tous les territoires, en 2022 les patients atteints d'un cancer bronchique et concernés par les mutations décrites en France ont pour se soigner le choix entre

- **recevoir de la chimiothérapie aux séquelles lourdes et invalidantes**
- **participer, s'ils sont ouverts en France, à des essais cliniques aux critères d'inclusion très sélectifs**
- **acheter un médicament qui sans la solidarité nationale lui coutera plus que son salaire du mois**

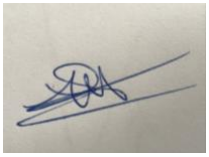
Cette situation a pour conséquence de nombreuses pertes :

- **une amélioration de la qualité de vie,**
- **des années de vie pour les patients**
- **la sérénité d'avoir proposé les meilleures options thérapeutiques pour les médecins.**

Nous vous serions donc reconnaissants d'intervenir pour que des mesures adéquates garantissent **l'accès aux innovations thérapeutiques de façon équitable pour tous les malades français touchés par un cancer bronchique.** Ces traitements sont un espoir qui permettra pour beaucoup de vivre plusieurs mois de vie précieux, de gagner en qualité de vie et pour certains de bénéficier d'autres lignes de traitements ou innovations dans l'avenir. C'est ainsi que se construisent les avancées en oncologie.

Nous vous prions de recevoir, Monsieur le Ministre, nos respectueuses salutations.

Mme Leslie Manot
Patiente-Experte
Mon Réseau Cancer du Poumon



Mme Laure Guéroult-Accolas
Directrice Générale, Fondatrice
Patients en réseau